

⑨ 公表特許公報 (A)

昭61-502821

⑪ 公表 昭和61年(1986)12月4日

⑫ Int. Cl.*	識別記号	序号	検索請求	未請求	子機検索請求	未請求	部門(区分)	3 (2)
A 61 K 45/06	A BY	7252-4C						
31/275	A DS	7350-4C						
31/65	A DD	7252-4C						
37/04	A BN	7138-4C*						

(全 8 頁)

⑬ 発明の名称 薬物キットまたは薬物組成物

⑭ 特開 昭60-503411

⑮ 出願 昭60(1985)7月30日

⑯ 順次文提出日 昭61(1986)3月28日

⑰ 国際出願 PCT/SE85/00296

⑱ 國際公開番号 WO86/00812

⑲ 國際公開日 昭61(1986)2月13日

⑳ 优先権主張 ②1984年7月30日③スウェーデン(SE)④8403912-2

㉑ 発明者 アルフォルス, カール・エリーゼ ウエーデン国エス-75245ウブサラ。スクーグスミルスヴェイエ
ク ソ㉒ 発明者 イエルデイン, ベンクト スウェーデン国エス-75246ウブサラ。ビヨルクハーグスヴェイエ
ン27ペー㉓ 出願人 フアーマーシア・アクチエボロー スウェーデン国エス-754 50 ウブサラ。ラブスガタン 7
グ

㉔ 代理人 弁理士 高木 千嘉 外2名

㉕ 指定国 AT(広域特許), AU, BE(広域特許), CH(広域特許), DE(広域特許), DK, FI, FR(広域特許), GB
(広域特許), IT(広域特許), JP, LU(広域特許), NL(広域特許), NO, SE(広域特許), US

最終頁に続く

請求の範囲

1. a) 少くとも1種の血漿量増強剤:
- b) 少くとも1種の、低分子で生理学的に許容しうるヒドロキシル・ラジカル接着剤:
- c) 少くとも1種の生理学的に許容しうる水溶性マグネシウム塩: および
- d) 少くとも1種の、カルシウム遮断剤としての有機化合物

を、それ自身で、または1または2以上の組合せで組合にして前記状態で含むことを特徴とする、歯科用粘度調整剤の予防および治療に用いるための薬物キットまたは薬物組成物。

2. 血漿量増強剤が血漿アルブミンであるかまたは、デキストラン、デシブン筋膜体またはゼラチン筋膜体に基づく、各別請求の範囲第1項記載の薬物キットまたは薬物組成物。

3. ヒドロキシル・ラジカル接着剤が生理学的に許容しうる酸アラコール、モノツカライド、オラゴナツカライド、メルカプト基含有アミノ酸、メチオニンおよびヒスチジンよりなる群からの1またはそれ以上の物質となりなる、特許請求の範囲第1項または第2項記載の薬物キットまたは組成物。

4. マグネシウム塩が炭酸マグネシウムまたは炭化マグネシウムである特許請求の範囲第1～3項のいずれかに記載の薬物キットまたは組成物。

5. カルシウム遮断剤がリドフラジンである特許請求の範囲第1～4項のいずれかに記載の薬物キットまたは組成物。

6. 利尿剤および/または抗浮腫物質をも含有する特許請求の範囲第1～5項のいずれかに記載の薬物キットまたは組成物。

7. 利尿剤がマニシートルおよび/またはソルビトールである特許請求の範囲第6項記載の薬物キットまたは組成物。

8. 抗浮腫物質がマニシートルである特許請求の範囲第6項記載の薬物キットまたは組成物。

9. マサンテン・オキシゲーバイオ素剤および/またはスマーバ・オキシゲーバイド・ラジカル接着剤および/または過酸化水素消泡剤および/または鉄結合物質をも含む特許請求の範囲第1～8項のいずれかに記載の薬物キットまたは組成物。

10. 生理学的に許容しうる緩衝剤をも含む特許請求の範囲第1～9項のいずれかに記載の薬物キットまたは組成物。

11. a) 少くとも1種の血漿量増強剤:

b) 少くとも1種の、低分子で生理学的に許容しうるヒドロキシル・ラジカル接着剤:

c) 少くとも1種の、生理学的に許容しうる水溶性マグネシウム塩: および

d) 少くとも1種の、カルシウム遮断剤としての有機化合物

特表明61-502821(2)
番号(内容に変更なし)
明細書

無機化合物

を、それ自体で、または1または2以上の組合せで組体に溶解することを示すとする。成血性細胞傷害の予防剤および治療に用いるための薬物キットまたは薬物組成物の製造方法。

医薬やクトまたは薬物組成物

本発明は成血性細胞傷害の予防剤および治療に用いるための薬物キットまたは薬物組成物に関する。

血栓の形成が複数しそして血栓が末梢体内膜器、特に網内で起ると、多くの病理生理学的な変化が生じる。現在の臨床実務では、はつりとした病理生理学的変化、例えば血栓症の出現、傷害のある心臓筋、中枢性神経などを治療できるにすぎない。このような場合に、各変化は個別的に治療されており、また一般的に、医師の人工蘇生のために今日の技術は血栓として血栓傷害の確立に向かっているということができる。

本発明は、不治の血栓傷害は、体内循環に対する血栓保護を再確立する際に作られる最もしくい条件の結果として生じしらるという考え方に基づいている。

この考え方の特徴点によれば、細胞内へのおよび細胞からのカルシウム輸送が既知の変異である。細胞内へのおよび細胞からのカルシウム輸送は通常、細胞外側のカルシウム濃度をその細胞内のカルシウム濃度よりも1000倍高く保ちながら行われる。血栓の結果エカルギーが欠乏すると、カルシウム勾配を保持することはできず、その結果カルシウムは細胞内に導入してくることになる。カルシウムは細胞内でミコンドリアにより取り込まれ、

その結果エカルギーがひどく乱される。血栓が再び流れ始めるとき、カルシウムは一役と大量に細胞内に入る一方、細胞からのカルシウム輸送は、細胞内のエカルギー蓄積がその高カルシウム含有量により阻害されるため遅れる。このためミトコンドリアに対する負担が軽くなり、それが不治の細胞傷害および細胞死を引き持つ。

この考え方のもう一つの特徴点によれば、成血筋の間に、分解生成物例はヒボキサンチンの結合が起こり、それらは、傷害の再発立に因縁して酸素が供給されると、遅らくO₂-クルカルを介してフリーラジカルを介する。ヒボキサンチン・オキシダーゼにより変化を受ける。結果をヒドロキカル・ラジカルから防護する新系はこの場合、ラジカルが形成される速度でラジカルを捕捉することができます。そのため内因性は血栓の撲滅を働くことがある。

不治の細胞傷害に因るこれらの考え方に基づいて、今後、より良好な結果を与える、そして成血性細胞傷害の発病のある人を簡便化され方方法で治療することを可能にする薬物キットまたは薬物組成物が提供される。

本発明による薬物キットまたは薬物組成物の特徴は、それが、

a) 少くとも1種の血漿量増強剤 (plasma volume expander) ;

b) 少くとも1種の低分子で生理学的に許容しらるヒ

ドロキシリ・ラジカル捕獲剤 (スカベンジャー);

c) 少くとも1種の生理学的に許容しらる水溶性マグ

ネウミン酸; および

d) 少くとも1種の、カルシウム遮断有機化合物

をそれぞれ1種で、または1またはそれ以上の組合せで組体に組合してなる点である。

以下本発明を、逐一ユニット別と用薬キットに言及しつつ説明するが、本発明は考え方を原義にも解釈するものである。

1. 使用される血漿量増強剤は、血漿容量の増加において自身からされている生理学的に許容しらる高分子物質であるといふ。これらの物質は、10,000ダルトンより大きくて、例えはヒドロキカル・ラジカルから防護する新系はこの場合、ラジカルが形成される速度でラジカルを捕捉することができます。そのため内因性は血栓の撲滅を働くことがある。

測定される平均分子量は、本使用高分子物質に依存することはこの技術分野においてよく知られていることである。かかる血漿量増強剤としては例えは血漿アルブミン、およびデキストラン、デンプン等体またはゼラチン等膠体に基づく物質が挙げられる。デキストラン製品は通常5,000～8,000ダルトンの範囲の平均分子量を有する。この目的にかなうデンプン等膠体としては例えは4,000～40,000ダルトンの範囲、例えは200,000

グルトン台の平均分子量 M_w を有するヒドロキシエテル $/$ シランが挙げられる。個々を平均分子量 M_w を有する多くの個々なゼオクサン錯体との目的に用いられる(いくつ)つかの血漿置換液の構造は、例えば U.P. Gruber 等の「Blood Replacement」という本(Springer Verlag 社発行、ベルリン・ハイデルベルク・ニューヨーク、1969年)にみられる。これらの血漿置換液の中でも、デキストラランに訴ぐものが主として好ましい。

血漿置換液の、それが存在する溶液中の濃度は、原則により、キットに取り込まれたまたはそれ以上の量と混合された後、患者に投与される溶波の血漿濃度 M_w 前濃度が血漿物質の使用上正常となるよう選択される(日本規格の血漿置換液規格に通常、 $1 \sim 1.5 g/100 ml$ 、例えば $2 \sim 1.2 g/100 ml$ 、又は $5 \sim 10 g/100 ml$ の濃度を有する)。

本発明により用いることできるヒドロキシ・ラジカル捕獲剤に特徴を示すことは、それらが生理学的に許容できそして $1,000 \text{ gMLT}$ 以下、好ましくは $1,000 \text{ gMLT}$ 以下の分子量を有することである。 $10,000 \text{ gMLT}$ を越える分子量を有するヒドロキシ・ラジカル捕獲剤は効果的でない。適切なヒドロキシ・ラジカル捕獲剤は生理学的に許容およびイオン強度で水溶性である。それは通常、芳香族または脂肪族アミン(-SH)、アルコール酸およびフェノール酸ヒドロキシル(-OH)および含硫素化合物例えば第1アミン(-NH₂)、

ように十分高いものとしていく。すなわち、本発明の第1アミンまたは蛋白質成物は $1 \sim 150 g$ のヒドロキシル・ラジカル捕獲剤を含有し得る。メタオキソヒビセツジンの場合には、 $1 \sim 10 g$ の範囲が容易に適用でき、熱アラカルトの場合は、 $5 \sim 150 g$ の範囲が適用できる(後述1回あたりの計算)。

医療中に存在するマグネシウム塩は、水溶性で医学的に許容し得るマグネシウム塩からの1種またはそれ以上の塩よりなる。このように企図されるマグネシウム塩としては、例えば硫酸マグネシウムおよび塩化マグネシウムが挙げられる。塩化マグネシウムは特に好ましい。水溶性マグネシウム塩は本発明の成物中に $5 \sim 100 \text{ mMg}^{2+}$ に相当する量で存在する(治療1回あたりの計算)。

カルシウム遮断剤として働く有機化合物は通常分子量であり、 $2,000 \text{ gMLT}$ 以下の分子量を有する。それらは、カルシウムイオンの細胞内への移動を妨げる能力によって規定される。「Calcium Blockers」(S.P. Jain 著者: Urban and Scharschberg, バルチャード-ミュンヘン、1983年)参照。当該化合物は初めて異なる構造を有してもよく、例えば、ニモジピン(nimodipine)、ニセジビン(nisoldipine)、ベラビブル(verapamil)、ジカルバゼム(diltiazem)、リドカジン(lidofadazine)、フルナラジン(fluunarazine)および類似の化合物を挙げることができる。本発明により用いられるカルシウム遮断

第2アミン(-NH-)およびイミン(-NH)から選択される官能基構造を含んでいい。ヒドロキシル・ラジカル捕獲剤は、有利には、生理学的に許容し得る族アルコール、モノサツカライド、メタオキシカライド、メカルボニア酸含有アミノ酸およびナメニン酸およびヒステジンヒドロキシル群から選択される。族アルコール群の中では、マントールが主として選択される。何故ならば、それは同時に肝臓酵素および肝障害因子として作用することができる。この文献で重要を他の族アルコールはトルビートルおよびキシトリトールである。生理学的に許容し得るモノサツカライドとしては例えばグリコースおよびフラクトースが挙げられ、またオオバクサカライドとしては例えばマルトオリゴサツカライドおよびイソマルト-オオバクサカライド(それらはそれぞれデブンシンおよびデキストラムの部分加水分解により得ることができる)。例えばマルトースが挙げられる。ヒステインはメルカプト基を含むアミノ酸の1例である。

使用されるヒドロキシル捕獲剤は、好ましくは、少くとも1種の族アルコールと前述の少くとも1種のアミノ酸の組合せ、特に、マントールとレーモテオキソとの、あるいはマニシトール、レーモテオキソヒドロキシテインの組合せである。

ヒドロキシル・ラジカル捕獲剤の濃度は、医療物質および投与したい量によって決定される。キットを用いる場合、その濃度は、常に、治療上有効な量を投与できる

量は水および/または脂肪に可溶であります。ベラビブル(-((3,4-ジメトキシフェニルエチル)-メチルアミノ)-2-(3,4-ジメトキシフェニル))-2-イソプロピルペロロニトリル)は水溶性カルシウム遮断剤の1例であり。一方、非溶性カルシウム遮断剤の1例はリドフジン(4-[4-(4-ビス-(4-フルオロフェニル)ジテル)-8-(2,4-ジメチルフェニル)]-1-ビペラジンアセトアミド)である。本発明により溶性カルシウム遮断剤を用いるときは、それは、血漿置換液とは別にした成分としてキットに含めるのが有利である。本発明の一側面によれば、これによつて、非溶性キットを用いるとき、リドフジンを別個の注射として投与することが可能になる。本発明のこの特徴においては、非溶性カルシウム遮断剤を例えれば次のものに崩壊することができる:

1. セの目的に対し生理学的に許容し得る量の、水とエタノールの混合物。カルシウム遮断剤がアミンの性質を有する場合は、治療液を高めるためにその混合物を酸性化することができる。この点に関して、その混合物の酸性化を治療時に用いるべき振りのキット成分の水および緩衝液に適合させることができることがある。その混合物は、既報、あるいはその他の生理学的に許容し得る酸で酸性化するとが有利である。その混合物はダリセロールを含むともできる。
2. 非緩衝液目的に用いられる生理学的に許容し得る脂肪酸(多くのかかる乳酸脂質)が、特に、特許文献に

特表明61-502821 (4)

記載されている：例えば米国特許第4,146,506号明細書参照)。

これに因襲して使用できる製品はスエーデン、ストックホルムの Apotekesverkcentralen Vitrum AB から、Intralipid[®] の名称で販売されている。この製品は、100 または 200 mg/ml の量の分別大豆油、12 mg/ml の量の分別卵・卵脂肪(安定化剤として)、および 2.5 mg/ml の量のグリセロールを含有し残りは被膜水である。

1. 低酸化活性水素の生理学的評価と持続時間(これらは、それらの酸素ガスを解消および供給する能力の故に、非脂溶性に区分される)。

キットに含まれるカルシウム遮断剤の量は物質的に異なる。浓度 1% または計算した場合、それは通常 1 ~ 300 mg の量で含まれる。アドリパクタジンについての特定の値は 1.0 ~ 2.0 mg である。

活性キット成分を遮断できる組合またはビタミンは、生理学的に評定され、また水を含有する。それは、所量により、投与しようとすもの全量としての効果が生理性に評定されるよう量を含有かびイオン活性に、生理性に評定するため遮断剤で緩和していかなくてよい。このことは、活性を遮断系で選択する際に、キットに含まれるすべての成分または本発明組成物に活性が付加されることを意味している。遮断系としては例えビトロミカール(*transmucol*)遮断剤、カーボネート遮断剤、カルブエート遮断剤、ヒステジン遮断剤、アセテート遮断剤等

の如き 50 mg ~ 5 g)、および/またはスーパーオキサイド・ラジカル捕獲剤例えはスーパーオキサイド・ディスクターゼ、および/または過酸化水素消去剤例えはカタラーゼ、および/または固体媒体中の酸と結合する遮断剤たゞグリセリオキシミンまたはアセチレントリアミノ-ソ-互換またはヌテリジンジアミンジ(*o*-ヒドロキシフェニル酢酸)またはフィチン酸鉄錠体を含めることも有利である。

利尿剤、抗浮腫剤およびキサンチン・オキシダーゼ阻害剤についての前回の量は各治療時に選択される。

活性キットまたは薬物組成物中に含まれる活性成分は单一の組成または複数の組成として存在する。実際上の理由から、共通の溶液にそれらを入れることで混合されるとしても、それらを正確にどのように組み合わせるかは、特に、溶解度および安定性に基づいて決定される。例えは、1 つの活性剤によれば、血漿蛋白質および、ヒドロキシル・ラジカル捕獲剤、マグネシウム塩およびカルシウム遮断剤は、可溶化状態で相互に、そしてまた既与される溶液の所量の半量と両立できるように選択される。残りの活性成分例えは抗浮腫剤、利尿剤、キサンチン・オキシダーゼ阻害剤、スーパーオキサイド・ラジカル捕獲剤、過酸化水素消去剤および組合物質なども同様に考へるべきである。

これまでに行われた研究によれば、極めて好ましい試験は、直立姿勢増強剤、ヒドロキシル・ラジカル捕獲剤か

およびそれらの組合せが挙げられる。本発明によれば、遮断系は、直立姿勢増強剤、ヒドロキシル・ラジカル捕獲剤、マグネシウム塩を含む組合とは別の別液として含めてもよい。別液の遮断系は液性度のあるときには使用される。それは、当該患者の直立は 7.0 ~ 8.0 の pH、好ましくは 2.4 の生理学的 pH 値に属することができる。その他の例は 2.5 ~ 3.0 ミリモル、好ましくは 5.0 ~ 20.0 ミリモルの領域で存在する。実際には、このことは別体の遮断系は 2.0 ~ 1.00、好ましくは、2.4 ~ 2.2 の範囲の pH 値を有することを意味している。

本発明による薬物キットまたは組成物は好ましくは利尿剤、特に反逆利尿剤と、および/または抗浮腫物質をも含んである。マニコートールは、ヒドロキシル・ラジカル捕獲剤である上に利尿剤および抗浮腫物質の両方の機能をも有すことができるので、マニコートールは、本発明による組成において好ましい物質である。マニコートールに代えて、あるいはマニコートールと共に、ソルビトールまたはグリコールを利尿剤として用いることができる。利尿、抗浮腫物質の使用量は、使用物質に依存し、従つて試験結果に応じて調整することができます。利尿活性剤の場合、使用量は 5 ~ 150 mg の範囲によく、そうでなければ 0.1 ~ 200 mg である。抗浮腫物質の場合、相当する範囲は 5 ~ 150 mg であつてよい。

本発明のキットまたは組成物中には、キサンチン・オキシダーゼ阻害剤たゞプロピノールく選択されるも

よマグネシウム塩を含む溶液内：遮断系を含む溶液内および遮断系カルシウム遮断剤を含む組合または分散液を有する。この組合では、残りの活性成分は、液体。またはそのうちのひとつに入れられる。例えはキサンチン・オキシダーゼ阻害剤としてアロブリノールを選択する場合、それは、崩壊後の中性から弱酸性までに調節することができる。キットがかかる部屋を含まない場合には、別のキサンチン・オキシダーゼ阻害剤を選ば必要があるを得る。

本発明の薬物キットに含まれる種々を組合(または場合によっては、有機カルシウム遮断剤の分散液)は、それから通常の個々の溶液または分散液を各治療時に取る形状乃至容器の形態をとつてもよい。しかしながら、好ましくはそのキットは目的に応じた複数の量で構成し各段と量に応じて効量の当該物質を含ませる。この後者の場合には、前述の溶度因数は 100 ~ 1000 mg(通常 500 mg)のユニットにパッケージすることができ、溶液回は 1.0 ~ 100 ml(好ましくは 2.5 ~ 100 ml)のユニットにパッケージすることができ、また溶液または分散液回は、5 ~ 50 ml(好ましくは 10 ~ 50 ml)のユニットにパッケージすることができる。それらユニットはプラスチック小袋、ガラスまたはプラスチックビン、アンプル、シリジなどに注入することができる。瓶詰を割れタフケース等になり、また特に実用上の考慮によつて決定される。例として、溶液には、アンプルまたは使い捨てシリジンに入れるの

が有利であることができる。

活性成分が存在する溶液は相互の前後が前述の最初の段階となるように選択される。前述の打ましい層層においては、ヒドロキシル・ラジカル選択剤およびマグネシウム塩の濃度は、前段5.00mMあたりの前述の量に相当している。同じことがカルシウム選択剤でも、それをこれら2物質と同じ濃度に含有する場合には、あてはまる。それが別個の溶液の中に存在する場合には、カルシウム選択剤濃度は、既中前段供給物質の段階以前の場合よりも10~100倍高くなる可能性がある。

体重7.0kgの患者を基準で計算した場合、キット成分は通常、500~600μlの形態液量で患者に投与される。

カルシウム選択剤が別個のユニットとして含まれる未発明の薬物キットを用いる場合は、このユニットをまず患者に注射する。この医療計画の最初の段階に進むのが望ましい。例えば心搏動停止を伴うような代謝性酸性症が進行する場合には、溶媒側を用いて患者の血を稀釈する。前段即ち使用する皮膚または筋肉に注入すればしばらくして皮膚内と混合してもよい。そして、その混合物、または前段内および前の各々を、患者に向かって注した後であるだけなく、患者に投与される。代謝性酸性症が存在しない場合はTCは、治療内のみが投与される。

当院基準精算、ヒドロキシル・ラジカル選択剤、マグネシウム塩およびカルシウム選択剤は、経静脈投与とは別の共通溶液中に存在する本発明の薬物組成物を用いる

場合には、この共通溶液は別個に、または間接混合して投与される。代謝性酸性症の場合には、前段のみが用いられる。

本発明の薬物キットは主に救急の人工蘇生術に用いられ、例えば心肺蘇生術の場合、あるいはその他の出血管理が直ちにせして前段が直接注入となり得る場合に用いられる。この薬物キットはまた、中枢神経系の疾患を対象とする出血、卒中発作、脳梗塞下出血、あるいは血管を1時的に閉じる必要のある頭蓋内出血が外科手術の場合に用いることもできる。この薬物キットはまた、その他の生体保護薬例えば心臓、腎臓、脳および骨格筋などに對して、クロラク、懶感、高熱および心臓活性化開通して、そしてまた外因性荷物例えば心臓手術、血管再建および無酸素浴などに用いることができる。

この薬物キットはまた、例えば心臓膜周囲器器障害などにおける生体膜回復用の薬物液および保温装置として用いることができる。

本発明はまた請求の範囲第1~1項に記載の特徴により特許権が付与される。薬物キットまたは薬物組成物の製造方法も関する。

本発明はまた、前述の既往歴の治療方法にも関する。かかる治療において、キットの成分は前述の方法のうちの任意の方法で被与される。

以下本説明を、多くの実施例にき及しつつ説明する。

実施例 1

ゲルで試験を行つた。これは、2つの期動脈を正対する、と同時に血圧を出血により50mmHg以下に下げることにより行われる。その方法は、Hordström C.H.およびBlæs B.D.K.がStroke 2, 327~335 (1978) に記載している。

体重3.00~4.00kgで一度生存させたウイヌダラツラブタを試験用いた。それらラットを4~5 Fluothane[®] (Dow-Pharm AB社、デンマーク(Denmark)、スエーデン)、3.0~3.0 $\text{O}_2/7.0\text{N}_2\text{O}/0.5\text{H}_2\text{O}$ で麻酔し、そして縫合してレスビンメタで無呼吸した。外因性静脈を露出させた。Coloerine (5mg/kg) を注射しそしてカテーテルを上大静脈に入れた。それぞれ血圧測定および注入のために、尾動脈および尾静脈にもカテーテルを入れた。EEG-電極を用い、そして表面ECG、5μlの0.75M NaClを腹腔内投与をしてして100IUヘパリンを静脈内投与した。Fluothane[®]を止め後血中気体分、血液のpHおよび酸分濃度を少くとも30分間測定した。2.55~2.60の範囲のpH、4.67~5.50kPaのpCO₂、および1.10~1.80kPaのpO₂、および3.0~8.0ミリモル/lの範囲の血漿含黒が得られるよう努めた。これらの基準が得られないときは、その動物は除外した。

底血圧を作り出すのに次の手順をとつた:
トリメチアゾリ-カソフアースルホホートの試験水中の前段

(1.5mg/ml、Afonid[®]、Hoffmann-La Roche & Co AG社、バーゼル、スイス)を、平均血圧が8.0mmHgとなるまで

薬物キットの認定

用意

1.5kgの約6000mlの平均分子量(M_w)を有するデキストラス、4.0gのMgSO₄ (無水)、2.5gのマンニトール、5.0gのレーモーンおよび1.5gのレーミスチジンを500mlの蒸留水に溶解した。得られた溶液を瓶蓋部逆さにより吸出し、そしてこれを5.00mlの溶液ブースタック液と混合し、それを洗いで無菌条件下にシールした。

用意 B

1.50ミリルの壁面能を有する、8.2の内を有し2.0ミリのトロノマールを含有する通常の市販の静脈導管50cmをこの溶液中に用いた (Ades[®] THAM, Pharmacia Infusion AB社、カプサ、スウェーデン)。

用意 C

8.0mlのシリコングリジン、1.0gのエタノール (75.5%)、1.1gの微鉄粉および1.5gのグラセロールに溶解し、そして蒸留水で1.0mlまで希釈した。その溶液を瓶蓋部逆さにより吸出し、そして無菌条件下に1.0mlアンプルに注ぎだした。

次にそれらの溶液A、BおよびCをユニットとして組みめした。

実施例 2

実施例

正常血流のく5%の皮膚血流、および正常血流の約50%の筋肉部血流を有する不完全頭頸血を与えるラットを

特表明61-502821 (6)

静脈内投与し、その後、各動物の2つの頸動脈を遮断し、そして平均血圧が50mmHgに達するまでそれら動物から上方静脈内のそれぞれのカーテールを通して、血液を排出させた。

この時間中、EPOを連続投与し、毎回EPOを得られる時に度々尿管を開始されるものとした。10分間の産血期経過後、処理群に対してリドフラジン注入を開始した。1mlの生理食塩液中1.0mgという生波と量のうち、半分は液体状で投与し、そして残りは5分前の再循環後に投与した。対照群には、相当する容量の生理食塩液を投与した。産血期の最後の2分間の間に、3.5%アルブミン、10%マニシトール、2%レノメオニニン、7.22 mM炭化マグネシウムおよび0.5Mトリス(Tris)(市販で購入されている)を含む生理食塩液の注入を開始し、そして再循環中の2分間をわたり抜けた。金剛で2mlを注射した。注入期間中直立を要領し、そして必要に応じ、その動物から出血させるかまたはその中に直立を注入することにより訓練した。ラットはレスピレーターにつないだままとし、ラットが目立ち始めた2分間100%酸素ガスを送気した後レスピレーターを外した。気管チューブおよび頭部マスクは、実定した呼吸が認められるまで所定位置のままとした。

各群10匹の供試動物中、対照群の致死率は60%であった。本発明の薬物キットによる処理群の相当する数値は20%であった。平均動脈血圧、血中気体または血

漿に関する測定は、全く有効性は認められなかつた。血液の声に関する測定は、底血期後の血量の低下度は、本発明の薬物キットによる処理群の動物の方が、対照群の動物のそれよりも小さいことが根拠された。このことは本発明の薬物キットの緩衝活性によるものである。

手 続 條 正 命 (方式)

昭和61年 9月11日

特許庁長官 田 明 誠 敏

1. 事件の表示

PCT/SI/85/00296

2. 発明の名称

薬物キットまたは薬物組成物

3. 練正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 スタエーデン国エース-734 50 ウツラ、ラブス
カラン7

名前 フィーマシア・アカチエボラード

4. 代 理 人

住所 東京都千代田区麹町3丁目2番地(相互第一ビル)

電話 (261) 2022

氏名 (SIR) 高木 千尋
(2名)

5. 練正命令の付付

昭和61年 8月28日 (昭 61. 9. 2)

6. 練正の取扱

特許法第184条の5第1項の規定による書面の
発明の名称の欄および明細書の説明文

7. 練正の内容

別紙のとおり下記の書面を提出します。

1) 発明の名称を正確に記載した特許法第184条の5
第1項の規定による書面

2) タイプ印台により序章した明細書第1頁の複数文

以 上



特表照61-502821(7)

www.uspto.gov - PCT/US13/99294

FEDERAL INFORMATION CERTIFIED FROM THIS BURGESS SHEET	
II	<p><u>(Claimant searched, cont'd.)</u></p> <p>US \$264,134, 180, 230</p> <p>2.4 RECOMMENDED BUREAU CERTIFICATE OF SERVICE</p> <p>The recommended search report has been certified under Article 16(2)(a) for the following reasons:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Claimant ... because their contact information was provided to the Bureau.</p> <p><input type="checkbox"/> Other ... because this is a Bureau search report.</p> <p><input type="checkbox"/> None ... because this is a Bureau search report.</p> <p>2.5 RECOMMENDED BUREAU CERTIFICATE OF SERVICE</p> <p>The recommended search report has been certified under Article 16(2)(b) for the following reasons:</p> <p><input type="checkbox"/> None ... because they are the same entity and are not involved in the search.</p> <p>2.6 RECOMMENDED BUREAU CERTIFICATE OF SERVICE ON LIAISON</p> <p>The International Security students need another liaison to this International Conference in Geneva.</p> <p>2.7 RECOMMENDED BUREAU CERTIFICATE OF SERVICE ON COUNSEL</p> <p>The International Security students have been made available to the Bureau. The International Security students were given the opportunity to review the recommendations of the International Conference for what were done.</p> <p>2.8 RECOMMENDED BUREAU CERTIFICATE OF SERVICE ON ATTORNEY</p> <p>The International Security students have been made available to the Bureau. The International Security students were given the opportunity to review the recommendations of the International Conference for what were done.</p> <p>2.9 RECOMMENDED BUREAU CERTIFICATE OF SERVICE ON OTHERS</p> <p>The International Security students have been made available to the Bureau. The International Security students were given the opportunity to review the recommendations of the International Conference for what were done.</p> <p>2.10 RECOMMENDED BUREAU CERTIFICATE OF SERVICE ON ADDITIONAL INFO</p> <p>The International Security students have been made available to the Bureau. The International Security students were given the opportunity to review the recommendations of the International Conference for what were done.</p>

特表明61-502821(日)

第1頁の続き

◎Int.C1.

	識別記号	序内整理番号
A 61 K 45 06		7252-4C
33:06		7252-4C
31:715		7330-4C
31:195		7330-4C
31:045		7130-4C
37:12		7130-4C
31:455)		7252-4C